

(51)Int.Cl.⁷
 A 61 K 45/06
 31/4709
 31/519
 31/7048
 A 61 P 35/00

識別記号

F I
 A 61 K 45/06
 31/4709
 31/519
 31/7048
 A 61 P 35/00

テマコード (参考)
 4 C 0 8 4
 4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001-563095(P2001-563095)
 (86) (22)出願日 平成13年2月26日 (2001.2.26)
 (85)翻訳文提出日 平成14年8月15日 (2002.8.15)
 (86)国際出願番号 PCT/EP01/02167
 (87)国際公開番号 WO01/064198
 (87)国際公開日 平成13年9月7日 (2001.9.7)
 (31)優先権主張番号 00200695.5
 (32)優先日 平成12年2月29日 (2000.2.29)
 (33)優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71)出願人 ジヤンセン・ファーマシユーチカ・ナーム
 ローゼ・フエンノートシャツブ
 JANSSEN PHARMACEUTICAL NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・トゥル
 ンホウトセベーク30
 (72)発明者 リバク、メアリー・エレン・マーガレット
 アメリカ合衆国ニュージャージイ州08560
 テイタスピル・トレントン-ハーパートン
 ロード1125・ジヤンセン・ファーマシュー
 チカ・インコーポレーテッド
 (74)代理人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体とのファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤組み合わせ剤

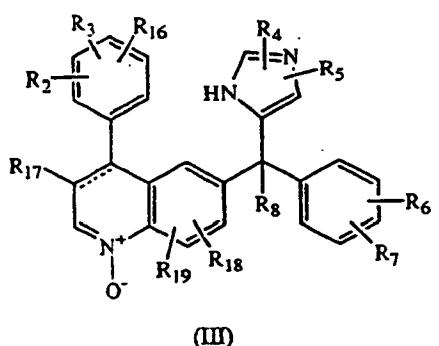
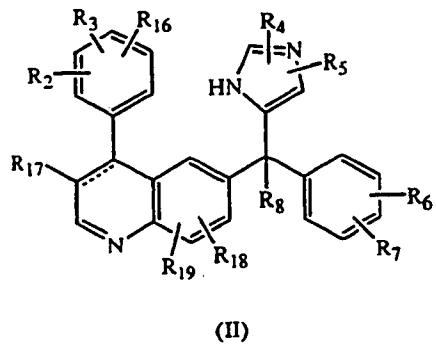
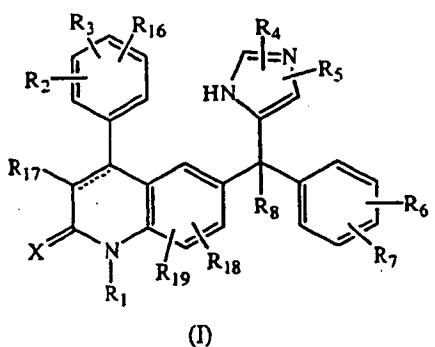
(57)【要約】

本発明は、腫瘍細胞の増殖を阻害しそして癌の治療において有用であるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤と抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体との組み合わせ剤に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体および下記の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)および(X)の化合物：

【化1】



それらの製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩および立体化学的異性体形、

〔式中、

点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

R¹ は、水素、C₁₋₁₂アルキル、Ar¹、Ar² C₁₋₆アルキル、キノリニルC₁₋₆アルキル、ピリジルC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、モノーもしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、アミノC₁₋₆アルキル、

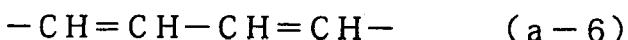
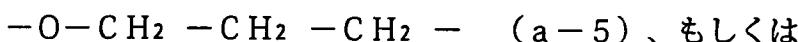
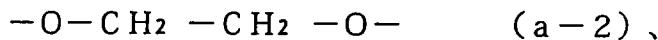
または式-A₁k¹-C(=O)-R⁹、-A₁k¹-S(=O)-R⁹もしくは-A₁k¹-S(=O)₂-R⁹の基であり

(式中 $A_1 k^1$ は C_{1-6} アルカンジイルであり；

R^9 はヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、アミノ、 C_{1-8} アルキルアミノまたは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-8} アルキルアミノである)；

R^2 、 R^3 および R^{16} は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノ C_{1-6} アルキルオキシ、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキルオキシ、 A_{1r^1} 、 A_{1r^2} C_{1-6} アルキル、 A_{1r^2} オキシ、 A_{1r^2} C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、 C_{2-6} アルケニル、4, 4-ジメチルオキサゾリルであり；または

隣接する位置にある場合に、 R^2 および R^3 は一緒になって式

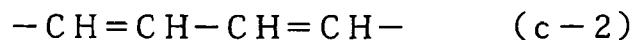


の二価基を形成してもよく；

R^4 および R^5 はそれぞれ独立して水素、ハロ、 A_{1r^1} 、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル $S(O)C_{1-6}$ アルキルまたは C_{1-6} アルキル $S(O)_2C_{1-6}$ アルキルであり；

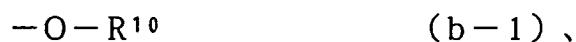
R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 A_{1r^2} オキシ、トリハロメチル、 C_{1-6} アルキルチオ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノであるか、または隣接する位置にある場合に、 R^6 および R^7 は一緒になって式





の二価基を形成してもよく；

R^8 は水素、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノーもしくはジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ C_{1-6} アルキル、イミダゾリル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、または式



の基であり

（式中、 R^{10} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 A r^1 、 A r^2 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、式- A l k^2 $-\text{O R}^{13}$ もしくは- A l k^2 $-\text{N R}^{14}\text{R}^{15}$ の基であり；

R^{11} は水素、 C_{1-12} アルキル、 A r^1 または A r^2 C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-16} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、 A r^1 、 A r^2 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、天然アミノ酸、 A r^1 カルボニル、 A r^2 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、

または式- A l k^2 $-\text{O R}^{13}$ もしくは- A l k^2 $-\text{N R}^{14}\text{R}^{15}$ の基であり；

ここで、 A l k^2 は C_{1-6} アルカンジイルであり；

R^{13} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 A r^1 または A r^2 C_{1-6} アルキルであり；

R^{14} は水素、 C_{1-6} アルキル、 A r^1 または A r^2 C_{1-6} アルキルであり；

R^{15} は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、Ar¹またはAr²C₁₋₆アルキルである)；

R^{17} は水素、ハロ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、Ar¹であり；

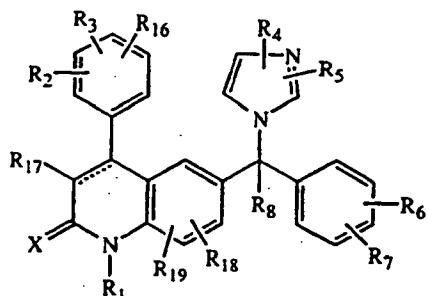
R^{18} は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシまたはハロであり；

R^{19} は水素またはC₁₋₆アルキルであり；

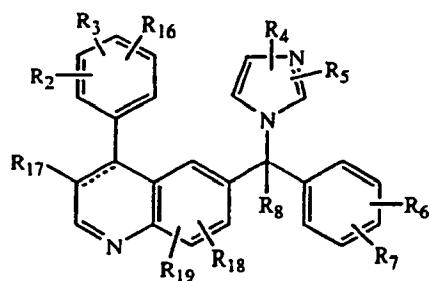
Ar¹はフェニルまたはC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルであり；そして

Ar²はフェニルまたはC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルである]；

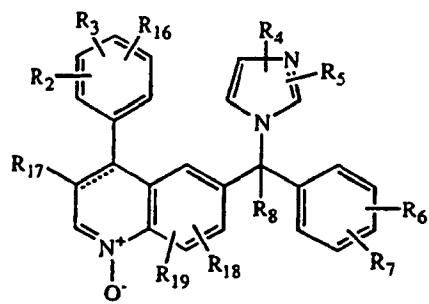
【化2】



(IV)



(V)



(VI)

それらの製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩および立体化学的異性体形〔式中、

点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

R^1 は、水素、C₁₋₁₂アルキル、Ar¹、Ar² C₁₋₆ アルキル、キノリニルC₁₋₆ アルキル、ピリジルC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノC₁₋₆ アルキル、アミノC₁₋₆ アルキル、

または式-A lk¹ -C (=O) -R⁹、-A lk¹ -S (O) -R⁹ もしくは-A lk¹ -S (O)₂ -R⁹ の基であり

(式中A lk¹ はC₁₋₆ アルカンジイルであり；

R⁹ はヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、アミノ、C₁₋₈ アルキルアミノまたはC₁₋₆ アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₈ アルキルアミノである)；

R² およびR³ は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキルオキシ、アミノC₁₋₆ アルキルオキシ、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノC₁₋₆ アルキルオキシ、Ar¹、Ar² C₁₋₆ アルキル、Ar² オキシ、Ar² C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂₋₆ アルケニルであり；または

隣接する位置にある場合に、R² およびR³ は一緒になって式

-O-CH₂-O- (a-1)、

-O-CH₂-CH₂-O- (a-2)、

-O-CH=CH- (a-3)、

-O-CH₂-CH₂- (a-4)、

-O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-5)、もしくは

-CH=CH-CH=CH- (a-6)

の二価基を形成してもよく；

R⁴ およびR⁵ はそれぞれ独立して水素、Ar¹、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルS (O) C₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₆ アルキルS (O)₂ C₁₋₆ アルキルであり

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシまたはAr² オキシであり；

R^8 は水素、C₁₋₆ アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルカルボニルC₁₋₆ アルキル、シアノC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、アミノC₁₋₆ アルキル、モノもしくはジ(C₁₋₆ アルキル)アミノC₁₋₆ アルキル、ハロC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、アミノカルボニルC₁₋₆ アルキル、Ar¹、Ar² C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルチオC₁₋₆ アルキルであり；

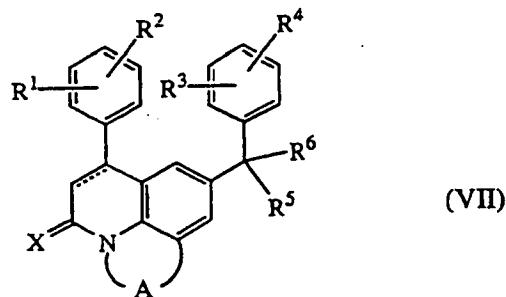
R^{10} は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシまたはハロであり；

R^{11} は水素またはC₁₋₆ アルキルであり；

Ar¹ はフェニルまたはC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルであり；

Ar² はフェニルまたはC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルである】；

【化3】



それらの製薬学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形 [式中、点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

—A—は式

—CH=CH— (a-1)、

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	(a-2)、
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	(a-3)、
$-\text{CH}_2-\text{O}-$	(a-4)、
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$	(a-5)、
$-\text{CH}_2-\text{S}-$	(a-6)、
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$	(a-7)、
$-\text{CH}=\text{N}-$	(a-8)、
$-\text{N}=\text{N}-$	(a-9)、または
$-\text{CO}-\text{NH}-$	(a-10)

の二価基であり、ここで場合により1個の水素原子はC₁₋₄アルキルまたはAr¹により置換されてもよく；

R¹およびR²は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C₁₋₆アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、アミノC₁₋₆アルキルオキシ、モノーもしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキルオキシ、Ar²、Ar²-C₁₋₆アルキル、Ar²-オキシ、Ar²-C₁₋₆アルキルオキシであり；または隣接する位置にある場合に、R¹およびR²は一緒になって式

$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$	(b-1)、
$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$	(b-2)、
$-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$	(b-3)、
$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	(b-4)、
$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	(b-5)、もしくは
$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$	(b-6)

の二価基を形成してもよく；

R³およびR⁴はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、Ar³-オキシ、C₁₋₆アルキルチオ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、トリハロメチル、トリハロメトキシであり、または隣接する位置にある場合に、R³およびR⁴は一緒になって式

$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ (c-1)、
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ (c-2)、もしくは
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (c-3)
 の二価基を形成してもよく；

R⁵ は式

【化4】



の基であり (式中、 R^{13} は、水素、ハロ、 Ar^4 、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル $S(O)C_{1-6}$ アルキルまたは C_{1-6} アルキル $S(O)_2C_{1-6}$ アルキルであり；

・R¹⁴は水素、C₁₋₆アルキルまたはジ(C₁₋₄アルキル)アミノスルホニルである)；

R⁶ は水素、ヒドロキシ、ハロ、C₁₋₆ アルキル、シアノ、ハロC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、シアノC₁₋₆ アルキル、アミノC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルチオC₁₋₆ アルキル、アミノカルボニルC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル-C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、モノ-もしくはジ(C₁₋₆ アルキル)アミノC₁₋₆ アルキル、Ar⁵、Ar⁵-C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル；または式

$$\begin{array}{ll}
 -O-R^7 & (e-1) \\
 -S-R^7 & (e-2) \\
 -N-R^8 \ R^9 & (e-3)
 \end{array}$$

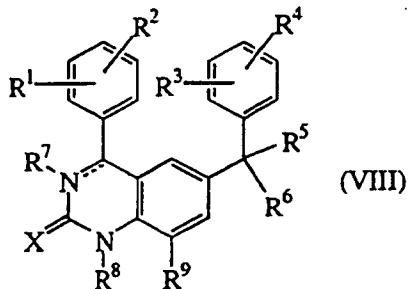
の基であり(式中、R⁷ は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、Ar⁶、Ar⁶-C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アル

キル、または式—A₁k—OR¹⁰もしくは—A₁k—NR¹¹R¹²の基であり；R⁸は水素、C₁₋₆アルキル、A_{r7}またはA_{r7}—C₁₋₆アルキルであり；R⁹は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル、A_{r8}、A_{r8}—C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニルC₁₋₆アルキル、A_{r8}—カルボニル、A_{r8}—C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、

または式—A₁k—OR¹⁰もしくは—A₁k—NR¹¹R¹²の基であり；ここでA₁kはC₁₋₆アルカンジイルであり；R¹⁰は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、A_{r9}またはA_{r9}—C₁₋₆アルキルであり；R¹¹は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、A_{r10}またはA_{r10}—C₁₋₆アルキルであり；R¹²は水素、C₁₋₆アルキル、A_{r11}またはA_{r11}—C₁₋₆アルキルである)；そして

A_{r1}ないしA_{r11}はそれぞれ独立してフェニル；またはハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルで置換されたフェニルより選ばれる]；

【化5】



それらの製薬学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形〔式中、点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

R¹ およびR² は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C₁₋₆ アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、アミノC₁₋₆ アルキルオキシ、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノC₁₋₆ アルキルオキシ、Ar¹、Ar¹ C₁₋₆ アルキル、Ar¹ オキシまたはAr¹ C₁₋₆ アルキルオキシであり；

R³ およびR⁴ はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、Ar¹ オキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、ジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ、トリハロメチルまたはトリハロメトキシであり；

R⁵ は水素、ハロ、C₁₋₆ アルキル、シアノ、ハロC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、シアノC₁₋₆ アルキル、アミノC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルチオC₁₋₆ アルキル、アミノカルボニルC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニルC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノC₁₋₆ アルキル、Ar¹、Ar¹ C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル；または式

-O-R¹⁰ (a-1)、

-S-R¹⁰ (a-2)、

-N-R¹¹R¹² (a-3)

の基であり

(式中、R¹⁰は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、Ar¹、Ar¹ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、または式-A1k-OR¹³もしくは-A1k-NR¹⁴R¹⁵の基であり；

R¹¹は水素、C₁₋₆ アルキル、Ar¹ またはAr¹ C₁₋₆ アルキルであり；

R¹²は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、Ar¹、Ar¹ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニルC₁₋₆ アルキル、Ar¹ カルボニル、Ar¹ C₁₋

6 アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキルカルボニル、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルカルボニル、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ、

または式-A 1 k-OR¹³もしくは-A 1 k-NR¹⁴R¹⁵の基であり；

ここで A_{1k} は C_{1-6} アルカンジイルであり；

R¹³は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、Ar¹またはAr¹C₁₋₆アルキルであり；

R^{14} は水素、 C_{1-6} アルキル、 Ar^1 または $Ar^1 C_{1-6}$ アルキルであり；

R¹⁵は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、Ar¹またはAr¹C₁₋₆アルキルである)；

R⁶ は式

【化6】



の基であり

(式中、R¹⁶は水素、ハロ、Ar¹、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、アミノ、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルS(O)C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルキルS(O)₂C₁₋₆アルキルであり；

R¹⁷は水素、C₁₋₆アルキルまたはジ(C₁₋₄アルキル)アミノスルホニルである)；

R⁷ は点線が結合を表さない場合には水素またはC₁₋₆アルキルであり；

R^8 は水素、 C_{1-6} アルキルまたは Ar^2CH_2 または He^1CH_2 であり；

R⁹ は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシまたはハロであり；または

R^8 および R^9 は一緒にになって式

$$= C_1 H \equiv C_2 H = \dots \quad (c=1)$$

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (c-2)、
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (c-3)、
 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ (c-4)、または
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ (c-5)

の二価基を形成し、

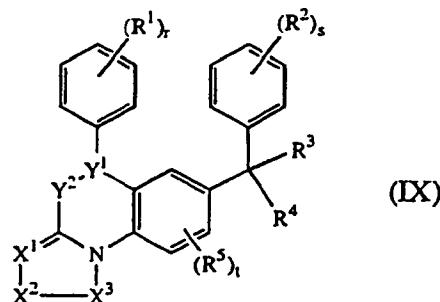
Ar¹ はフェニル；またはそれぞれ独立してハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルより選ばれた1個もしくは2個の置換基で置換されたフェニルであり；

Ar² はフェニル；またはそれぞれ独立してハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルより選ばれた1個もしくは2個の置換基で置換されたフェニルであり；そして

Het¹ はピリジニル；それぞれ独立してハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルより選ばれた1個もしくは2個の置換基で置換されたピリジニルである]；

および

【化7】



またはそれらの製薬学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形 [式中

$=X^1-X^2-X^3$ は式

$=\text{N}-\text{C R}^6=\text{C R}^7-$ (x-1)、

$=\text{N}-\text{N}=\text{C R}^6-$ (x-2)、

$=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{=O})-$ (x-3)、

$=\text{N}-\text{N}=\text{N}-$ (x-4)、

=N-CR ⁶	=N-	(x-5)、
=CR ⁶	-CR ⁷	=CR ⁸ -
=CR ⁶	-N=CR ⁷	-
=CR ⁶	-NH-C(=O)-	(x-8)、または
=CR ⁶	-N=N-	(x-9)

の三価基であり

(式中、それぞれのR⁶、R⁷ およびR⁸ は独立して水素、C₁₋₄ アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキルオキシ、アリールオキシ、C₁₋₄ アルキルオキシカルボニル、ヒドロキシC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルオキシC₁₋₄ アルキル、モノーもしくはジ (C₁₋₄ アルキル) アミノC₁₋₄ アルキル、シアノ、アミノ、チオ、C₁₋₄ アルキルチオ、アリールチオまたはアリールである) ;

>Y¹ - Y² - は式

>CH-CHR ⁹ -	(y-1)、
>C=N-	(y-2)、
>CH-NR ⁹ -	(y-3)、または
>C=CR ⁹ -	(y-4)

の三価基であり

(式中、それぞれのR⁹ は独立して水素、ハロ、ハロカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシC₁₋₄ アルキル、シアノ、カルボキシル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルオキシ、C₁₋₄ アルキルオキシC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルオキシカルボニル、モノーもしくはジ (C₁₋₄ アルキル) アミノ、モノーもしくはジ (C₁₋₄ アルキル) アミノC₁₋₄ アルキル、アリールである) ;

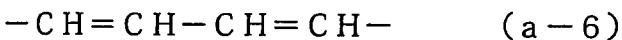
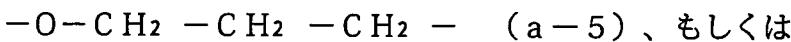
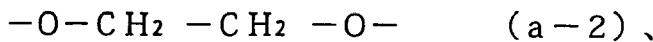
r およびs はそれぞれ独立して0、1、2、3、4 または5 であり；

t は0、1、2 または3 であり；

それぞれのR¹ およびR² は独立してヒドロキシ、ハロ、シアノ、C₁₋₆ アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、アミノC₁₋₆ アルキルオキシ、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ、モノーもしくは

ジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルオキシ、アリール、アリール C₁₋₆ アルキル、アリールオキシまたはアリール C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ C₁₋₆ アルキル、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノカルボニル、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルであり；または

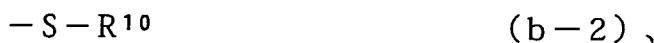
フェニル環上で互いに隣接する 2 個の R¹ または R² 置換基は一緒になって式



の二価基を独立して形成してもよく；

R³ は水素、ハロ、C₁₋₆ アルキル、シアノ、ハロ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、シアノ C₁₋₆ アルキル、アミノ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルチオ C₁₋₆ アルキル、アミノカルボニル C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、アリール、アリール C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキル、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルであり；

または式



の基であり

(式中、R¹⁰ は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、アリール、アリール C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル C₁₋₆ アルキル、または式-A₁k-O R¹³ もしくは-A₁k-N R¹⁴ R¹⁵ の基であり；

R¹¹は水素、C₁₋₆アルキル、アリールまたはアリールC₁₋₆アルキルであり；R¹²は水素、C₁₋₆アルキル、アリール、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルカルボニルC₁₋₆アルキル、アリールC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、モノーもしくはジ（C₁₋₆アルキル）アミノ、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニル、ハロC₁₋₆アルキルカルボニル、アリールC₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、

C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキルカルボニル、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノカルボニル (ここで、アルキル部分は場合によりアリールまたは C₁₋₃ アルキルオキシカルボニルより独立して選ばれた 1 個もしくはそれ以上の置換基により置換されてもよい)、アミノカルボニルカルボニル、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルカルボニルまたは式-A₁k-O R¹³ もしくは-A₁k-NR¹⁴R¹⁵ の基であり；

ここで A_{1k} は C_{1-6} アルカンジイルであり：

R¹³は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、アリールまたはアリールC₁₋₆アルキルであり；

R¹⁴は水素、C₁₋₆アルキル、アリールまたはアリールC₁₋₆アルキルであり；

R₁₅は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アリールまたはアリール(C₁₋₆アルキルである)：

R⁴ は式

【化8】



の基であり

(式中、R¹⁶は水素、ハロ、アリール、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、アミノ、モノーもしくはジ(C₁₋₄アルキル)アミノ、ヒドロキシ

カルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルチオ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキル S (O) C₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₆ アルキル S (O) ₂ C₁₋₆ アルキルであり；

R¹⁶は式 (c-1) または (c-2) のイミダゾール環内の窒素原子の1個に結合してもよく、この場合に、窒素と結合した場合のR¹⁶の意味は、水素、アリール、C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキル S (O) C₁₋₆ アルキルもしくはC₁₋₆ アルキル S (O) ₂ C₁₋₆ アルキルに限定され；

R¹⁷は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、アリール C₁₋₆ アルキル、トリフルオロメチルまたはジ (C₁₋₄ アルキル) アミノスルホニルである)；

R⁵ はC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシまたはハロであり；

アリールはフェニル、ナフタレニルまたはそれぞれ独立してハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルより選ばれた1個もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニルである]

より選ばれるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の組み合わせ剤。

【請求項2】 ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、Xが酸素でありそして点線が結合を表す式 (I) の化合物である、請求項1記載の組み合わせ剤。

【請求項3】 ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、R¹ が水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキルまたはモノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノC₁₋₆ アルキルであり、そしてR³ が水素でありそしてR² がハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルキルオキシ、トリハロメトキシまたはヒドロキシC₁₋₆ アルキルオキシである式 (I) の化合物である、請求項1または2記載の組み合わせ剤。

【請求項4】 ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、R⁸ が水素、ヒドロキシ、ハロC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、シアノC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、イミダゾリル、または式-N R¹¹ R¹² の基 (式中R¹¹が水素またはC₁₋₁₂ アルキルでありそ

してR¹²が水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシ、または式-A1k²-OR¹³の基であり、ここでR¹³は水素またはC₁₋₆アルキルである)である式(I)の化合物である、上記請求項のいずれか記載の組み合わせ剤。

【請求項5】 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤が、

4-(3-クロロフェニル)-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

6-[アミノ(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イルメチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-エトキシフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

6-[(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-エトキシフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン・一塩酸塩一水和物、

6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-エトキシフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、および

6-アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1-メチル-4-(3-プロピルフェニル)-2(1H)-キノリノン；それらの立体異性体形またはそれらの製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩

より選ばれる、請求項1記載の組み合わせ剤。

【請求項6】 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤が、(+)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン；またはこの製薬学的に許容できる酸付加塩

である、請求項1記載の組み合わせ剤。

【請求項7】 ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、=X¹-X²-X³ が式(x-2)、(x-3)または(x-4)の三価基であり、>Y¹-Y² が式(y-2)、(y-3)または(y-4)の三価基であり、r およびs が1 であり、t が0 であり、R¹ がハロ、好ましくはクロロ、そして最も好ましくは3-クロロであるかまたはR¹ がC₁₋₄ アルキル、好ましくは3-メチルであり、R² がハロ、好ましくはクロロ、そして最も好ましくは4-クロロであり、R³ が式(b-1) または(b-3) の基であり、R⁴ が式(c-2) の基であり、R⁶ がC₁₋₄ アルキルであり、R⁹ が水素であり、R¹⁰ およびR¹¹ が水素でありそしてR¹² が水素またはヒドロキシである式(I X) の化合物である、請求項1記載の組み合わせ剤。

【請求項8】 ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、5-(3-クロロフェニル)-α-(4-クロロフェニル)-α-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタノアミンまたはこの製薬学的に許容できる酸付加塩である、請求項1記載の組み合わせ剤。

【請求項9】 抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体がエトポシドまたはテニポシドである、前記請求項のいずれか記載の組み合わせ剤。

【請求項10】 抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体および請求項1に定義された通りの式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII) および (IX) の化合物から選ばれるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を1種またはそれ以上の製薬学的キャリヤーと一緒に含んでなる製薬学的組成物の形である、前記請求項のいずれか記載の組み合わせ剤。

【請求項11】 医学的治療に使用するための前記請求項のいずれか記載の組み合わせ剤。

【請求項12】 腫瘍細胞の増殖を阻害するための請求項11記載の組み合わせ剤。

【請求項13】 腫瘍細胞の増殖を阻害するための製薬学的組成物の製造に

おける請求項1から12までのいずれか記載の組み合わせ剤の使用。

【請求項14】 請求項1から12までのいずれか記載の組み合わせ剤の有効量を患者に投薬することを含んでなる、ヒト患者内の腫瘍細胞の増殖を阻害する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、腫瘍細胞の増殖を阻害そして癌治療において有用であるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤と抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体との組み合せ剤に関する。

【0002】

癌遺伝子は、細胞増殖および有糸分裂誘発の促進に導くシグナル伝達経路のタンパク質成分をしばしばコードする。培養細胞中の癌遺伝子発現は、細胞形質転換に導き、これは軟質カントン中で増殖する細胞の能力および非形質転換細胞により示される接触阻害を欠く密集フォーカスとしての細胞の増殖により特徴付けられる。ある種の癌遺伝子の突然変異および/または過剰発現は、しばしばヒトの癌と関連する。癌遺伝子の特定のグループは、哺乳動物、鳥類、昆虫類、軟体動物、植物、真菌および酵母中で同定された *r a s* として知られている。哺乳動物 *r a s* 癌遺伝子のファミリーは、3種の主要メンバー（「アイソフォーム」）すなわち *H-r a s*、*K-r a s* および *N-r a s* 癌遺伝子よりなる。これらの *r a s* 癌遺伝子は、一般的に *p 2 1 r a s* として知られる高度に関連したタンパク質をコードしている。一旦原形質膜に接着すると、*p 2 1 r a s* の突然変異体または腫瘍形成形態は、悪性腫瘍細胞の形質転換および非制御的増殖のためのシグナルを発生する。この形質転換能力を得るために、*p 2 1 r a s* オンコプロテインの前駆体はカルボキシル末端テトラペプチド内に位置するシステイン残基の酵素的触媒ファルネシル化を受けなければならない。従って、この修飾を触媒する酵素であるファルネシルトランスフェラーゼの阻害剤は、*p 2 1 r a s* の膜接着を防止そして *r a s* - 形質転換腫瘍の異常な増殖を阻止する。従って、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、*r a s* が形質転換に寄与している腫瘍に対する抗癌剤として著しく有用であり得ることが当該技術分野で一般に認められている。

【0003】

r a s の突然変異した腫瘍形成形態は、しばしば多数のヒト癌内で見いだされ、最も顕著には結腸および膵臓癌腫の 50% 以上の中に見いだされているので (K

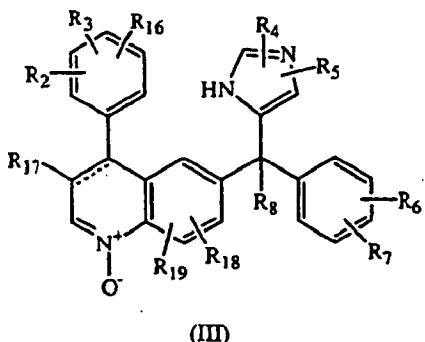
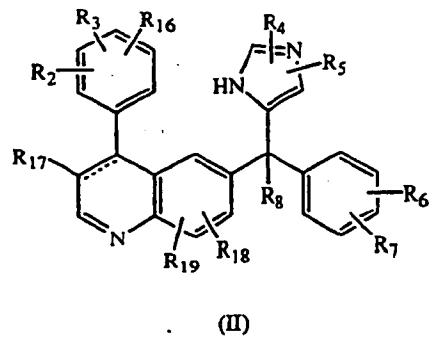
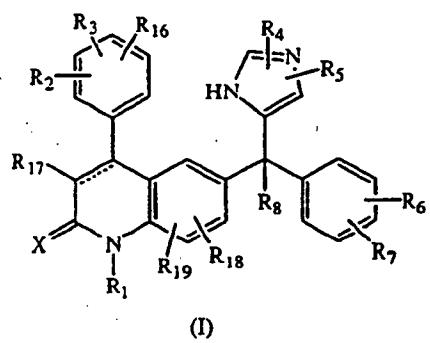
ohl et al., *Science*, Vol 260, 1834-1837, 1993)、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤がこれらの種類の癌に対して著しく有用であり得ることが示唆された。引き続いての研究により、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤が、ras 遺伝子突然変異を有するかまたは有していない各種のヒト腫瘍細胞系統での生体外抗増殖性効果および生体内抗癌効果が証明できることが見いだされた。

【0004】

WO-97/21701号には、式(I)、(II)および(III)のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害性(イミダゾリー-5-イル)メチル-2-キノリノン誘導体、ならびに式(I)の化合物に生体内で代謝される式(II)および(III)の中間体の調製、処方および製薬学的特性が記載されている。式(I)、(II)および(III)の化合物は、

【0005】

【化9】



【0006】

で表され、それらの製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩および立体化学的

異性体形〔式中、

点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

R^1 は水素、 C_{1-12} アルキル、 $A r^1$ 、 $A r^2 - C_{1-6}$ アルキル、キノリニル C_{1-6} アルキル、ピリジル C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、モノーもしくはジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、

または式— $A l k^1 - C (=O) - R^9$ 、— $A l k^1 - S (O) - R^9$ もしくは— $A l k^1 - S (O) _2 - R^9$ の基であり

（式中、 $A l k^1$ は C_{1-6} アルカンジイルであり、

R^9 はヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、アミノ、 C_{1-8} アルキルアミノまたは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-8} アルキルアミノである）；

R^2 、 R^3 および R^{16} は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノ C_{1-6} アルキルオキシ、モノーもしくはジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ C_{1-6} アルキルオキシ、 $A r^1$ 、 $A r^2$ C_{1-6} アルキル、 $A r^2$ オキシ、 $A r^2$ C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、 C_{2-6} アルケニル、4, 4-ジメチルオキサゾリルであり；または隣接する位置にある場合に、 R^2 および R^3 は一緒になって式

— $O - C H_2 - O -$ (a-1)、

— $O - C H_2 - C H_2 - O -$ (a-2)、

— $O - C H = C H -$ (a-3)、

— $O - C H_2 - C H_2 -$ (a-4)、

— $O - C H_2 - C H_2 - C H_2 -$ (a-5)、もしくは

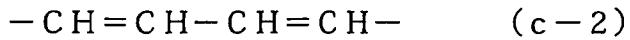
— $C H = C H - C H = C H -$ (a-6)

の二価基を形成してもよく；

R^4 および R^5 はそれぞれ独立して水素、ハロ、 $A r^1$ 、 C_{1-6} アルキル、ヒド

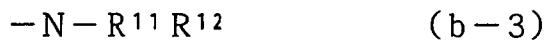
ロキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルS (O) C₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₆ アルキルS (O) ₂ C₁₋₆ アルキルであり；

R⁶ およびR⁷ はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、Ar² オキシ、トリハロメチル、C₁₋₆ アルキルチオ、ジ(C₁₋₆ アルキル) アミノであるか、または隣接する位置にある場合に、R⁶ およびR⁷ は一緒になって式



の二価基を形成してもよく；

R⁸ は水素、C₁₋₆ アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルカルボニルC₁₋₆ アルキル、シアノC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、カルボキシC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、アミノC₁₋₆ アルキル、モノーもしくはジ(C₁₋₆ アルキル) アミノC₁₋₆ アルキル、イミダゾリル、ハロC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、アミノカルボニルC₁₋₆ アルキル、または式



の基であり

(式中、R¹⁰ は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、Ar¹、Ar² C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキルまたは式



の基であり；

R¹¹ は水素、C₁₋₁₂ アルキル、Ar¹ またはAr² C₁₋₆ アルキルであり；
R¹² は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₁₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、Ar¹、Ar² C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニルC₁₋₆ アルキル、天然アミノ酸、Ar¹ カルボニ

ル、 $A r^2 C_{1-6}$ アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、または式— $A l k^2 - OR^{13}$ もしくは— $A l k^2 - NR^{14} R^{15}$ の基であり；

ここで、 $A l k^2$ は C_{1-6} アルカンジイルであり；

R^{13} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $A r^1$ または $A r^2 C_{1-6}$ アルキルであり；

R^{14} は水素、 C_{1-6} アルキル、 $A r^1$ または $A r^2 C_{1-6}$ アルキルであり；

R^{15} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 $A r^1$ または $A r^2 C_{1-6}$ アルキルである）；

R^{17} は水素、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 $A r^1$ であり；

R^{18} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシまたはハロであり；

R^{19} は水素または C_{1-6} アルキルであり；

$A r^1$ はフェニルまたは C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルであり；そして

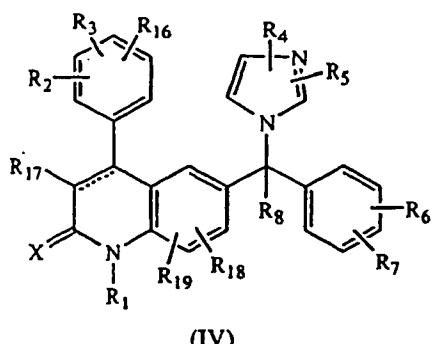
$A r^2$ はフェニルまたは C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルである】。

【0007】

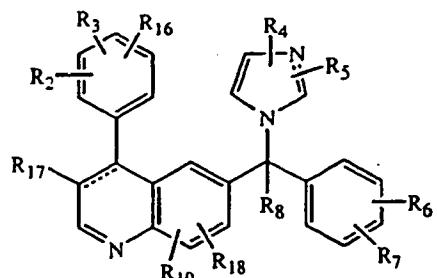
WO-97/16443号は、式（IV）のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害性化合物、ならびに式（IV）の化合物に生体内で代謝される式（V）および（VI）の中間体の調製、処方および製薬学的特性に関する。式（IV）、（V）および（VI）の化合物は、

【0008】

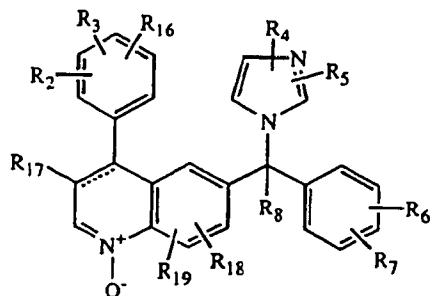
【化10】



(IV)



(V)



(VI)

【0009】

で表され、それらの製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩および立体化学的異性体形〔式中

点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

R¹ は、水素、C₁₋₁₂アルキル、A₁R¹、A₂R² C₁₋₆ アルキル、キノリニルC₁₋₆ アルキル、ピリジルC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、モノーもしくはジ(C₁₋₆ アルキル)アミノC₁₋₆ アルキル、アミノC₁₋₆ アルキル、

または式-A₁k¹-C(=O)-R⁹、-A₁k¹-S(O)-R⁹ もしくは-A₁k¹-S(O)₂-R⁹ の基であり

(式中A₁k¹ はC₁₋₆ アルカンジイルであり；

R⁹ はヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、アミノ、C₁₋₈ アルキルアミノまたはC₁₋₆ アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₈ アルキルアミノである)；

R² およびR³ は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C₁₋₆

アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキルオキシ、アミノC₁₋₆ アルキルオキシ、モノーもしくはジ(C₁₋₆ アルキル)アミノC₁₋₆ アルキルオキシ、A_{r¹}、A_{r²} C₁₋₆ アルキル、A_{r²} オキシ、A_{r²} C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂₋₆ アルケニルであり；または

隣接する位置にある場合、R² およびR³ は一緒になって式

—O—CH₂—O— (a-1)、

—O—CH₂—CH₂—O— (a-2)、

—O—CH=CH— (a-3)、

—O—CH₂—CH₂— (a-4)、

—O—CH₂—CH₂—CH₂— (a-5)、もしくは

—CH=CH—CH=CH— (a-6)

の二価基を形成してもよく；

R⁴ およびR⁵ はそれぞれ独立して水素、A_{r¹}、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルS(O) C₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₆ アルキルS(O)₂ C₁₋₆ アルキルであり；

R⁶ およびR⁷ はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシまたはA_{r²} オキシであり；

R⁸ は水素、C₁₋₆ アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルカルボニルC₁₋₆ アルキル、シアノC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、アミノC₁₋₆ アルキル、モノーもしくはジ(C₁₋₆ アルキル)アミノC₁₋₆ アルキル、ハロC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、アミノカルボニルC₁₋₆ アルキル、A_{r¹}、A_{r²} C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルチオC₁₋₆ アルキルであり；

R¹⁰は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシまたはハロであり；

R¹¹は水素またはC₁₋₆アルキルであり；

A_{r¹}はフェニルまたはC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルであり；

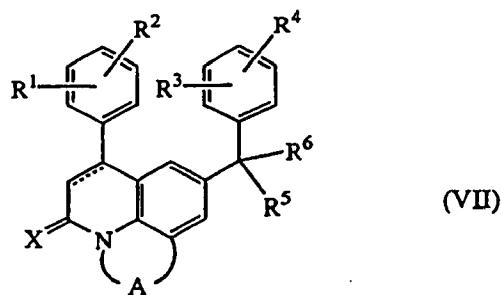
A_{r²}はフェニルまたはC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルである]。

【0010】

WO-98/40383号は、式(VII)

【0011】

【化11】



【0012】

のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害性化合物、それらの製薬学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形の調製、処方および製薬学的特性に関し、式中、

点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

—A—は式

—CH=CH— (a-1)、

—CH₂—CH₂— (a-2)、

—CH₂—CH₂—CH₂— (a-3)、

—CH₂—O— (a-4)、

—CH₂—CH₂—O— (a-5)、

—CH₂—S— (a-6)、

-CH ₂ -CH ₂ -S-	(a-7)、
-CH=N-	(a-8)、
-N=N-	(a-9)、または
-CO-NH-	(a-10)

の二価基であり、ここで場合により1個の水素原子はC₁₋₄アルキルまたはA_r¹により置換されてもよく；

R¹およびR²は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C₁₋₆アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、アミノC₁₋₆アルキルオキシ、モノーもしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキルオキシ、A_r²、A_r²-C₁₋₆アルキル、A_r²-オキシ、A_r²-C₁₋₆アルキルオキシであり；または隣接する位置にある場合、R¹およびR²は一緒になって式

-O-CH ₂ -O-	(b-1)、
-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	(b-2)、
-O-CH=CH-	(b-3)、
-O-CH ₂ -CH ₂ -	(b-4)、
-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	(b-5)、もしくは
-CH=CH-CH=CH-	(b-6)

の二価基を形成してもよく；

R³およびR⁴はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、A_r³-オキシ、C₁₋₆アルキルチオ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、トリハロメチル、トリハロメトキシであり、または隣接する位置にある場合に、R³およびR⁴は一緒になって式

-O-CH ₂ -O-	(c-1)、
-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	(c-2)、もしくは
-CH=CH-CH=CH-	(c-3)

の二価基を形成してもよく；

R⁵は式

[0 0 1 3]

【化 1 2】



[0 0 1 4]

の基であり（式中、R¹³は、水素、ハロ、Ar⁴、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、アミノ、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆アルキルS(O)C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルキルS(O)₂C₁₋₆アルキルであり；

R^{14} は水素、 C_{1-6} アルキルまたはジ (C_{1-4} アルキル) アミノスルホニルである) ;

R^6 は水素、ヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、モノーもしくはジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ C_{1-6} アルキル、 A^{r^5} 、 $A^{r^5}-C_{1-6}$ アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；または式

$$-O-R^7 \quad (e-1),$$

$$-S-R^7 \quad (e-2),$$

$$-N - R^8 \quad R^9 \quad (e-3)$$

の基であり（式中、R⁷ は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、Ar⁶、Ar⁶—C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、または式—A₁k—OR¹⁰もしくは—A₁k—NR¹¹R¹²の基であり；

R^8 は水素、 C_{1-6} アルキル、 Ar^7 または Ar^7-C_{1-6} アルキルであり；

R⁹ は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、Ar⁸、Ar⁸—C₁₋₆ アル

キル、C₁₋₆ アルキルカルボニルC₁₋₆ アルキル、A_{r⁸} -カルボニル、A_{r⁸} -C₁₋₆ アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキルカルボニル、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ(C₁₋₆ アルキル)アミノC₁₋₆ アルキルカルボニル、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ、

または式-A_{1k}-OR¹⁰もしくは-A_{1k}-NR¹¹R¹²の基であり；

ここでA_{1k}はC₁₋₆ アルカンジイルであり；

R¹⁰は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、A_{r⁹} またはA_{r⁹}-C₁₋₆ アルキルであり；

R¹¹は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、A_{r¹⁰} またはA_{r¹⁰}-C₁₋₆ アルキルであり；

R¹²は水素、C₁₋₆ アルキル、A_{r¹¹} またはA_{r¹¹}-C₁₋₆ アルキルである)；

そして

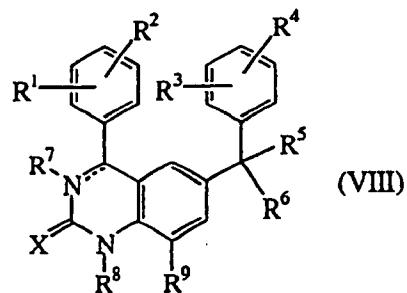
A_{r¹} ないしA_{r¹¹}はそれぞれ独立してフェニル；またはハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルで置換されたフェニルから選ばれる。

【0015】

WO-98/49157号は、式(VIII)

【0016】

【化13】



【0017】

のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害性化合物、それらの製薬学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形の調製、処方および製薬学的特

性に関し、式中、

点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

R¹ およびR² は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C₁₋₆ アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、アミノC₁₋₆ アルキルオキシ、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノC₁₋₆ アルキルオキシ、A r¹ 、A r¹ C₁₋₆ アルキル、A r¹ オキシまたはA r¹ C₁₋₆ アルキルオキシであり；

R³ およびR⁴ はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、A r¹ オキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、ジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ、トリハロメチルまたはトリハロメトキシであり；

R⁵ は水素、ハロ、C₁₋₆ アルキル、シアノ、ハロC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、シアノC₁₋₆ アルキル、アミノC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルチオC₁₋₆ アルキル、アミノカルボニルC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル-C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノC₁₋₆ アルキル、A r¹ 、A r¹ C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル；または式

-O-R¹⁰ (a-1) 、

-S-R¹⁰ (a-2) 、

-N-R¹¹R¹² (a-3)

の基であり

(式中、R¹⁰ は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、A r¹ 、A r¹ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、または式-A l k -OR¹³ もしくは-A l k -NR¹⁴R¹⁵ の基であり；

R¹¹ は水素、C₁₋₆ アルキル、A r¹ またはA r¹ C₁₋₆ アルキルであり；

R¹² は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキ

シカルボニル、C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、A r¹、A r¹ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル C₁₋₆ アルキル、A r¹ カルボニル、A r¹ C₁₋₆ アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキルカルボニル、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルカルボニル、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ、

または式-A 1 k-O R¹³ もしくは-A 1 k-N R¹⁴ R¹⁵ の基であり；

ここで A 1 k は C₁₋₆ アルカンジイルであり；

R¹³ は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、A r¹ または A r¹ C₁₋₆ アルキルであり；

R¹⁴ は水素、C₁₋₆ アルキル、A r¹ または A r¹ C₁₋₆ アルキルであり；

R¹⁵ は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、A r¹ または A r¹ C₁₋₆ アルキルである)；

R⁶ は式

【0018】

【化14】



【0019】

の基であり

(式中、R¹⁶ は水素、ハロ、A r¹、C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルチオ、アミノ、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルチオ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキル S (O) C₁₋₆ アルキルまたは C₁₋₆ アルキル S (O)₂ C₁₋₆ アルキルであり；

R¹⁷ は水素、C₁₋₆ アルキルまたはジ (C₁₋₄ アルキル) アミノスルホニルである)；

R⁷ は点線が結合を表さない場合には水素または C₁₋₆ アルキルであり；

R^8 は水素、 C_{1-6} アルキルまたは Ar^2-CH_2 または $He t^1-CH_2$ であり； R^9 は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシまたはハロであり；または R^8 および R^9 は一緒になって式

$-CH=CH-$ (c-1)、
 $-CH_2-CH_2-$ (c-2)、
 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ (c-3)、
 $-CH_2-O-$ (c-4)、または
 $-CH_2-CH_2-O-$ (c-5)

の二価基を形成し、

Ar^1 はフェニル；またはハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルよりそれぞれ独立して選ばれた1個もしくは2個の置換基で置換されたフェニルであり；

Ar^2 はフェニル；またはハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルよりそれぞれ独立して選ばれた1個もしくは2個の置換基で置換されたフェニルであり；そして

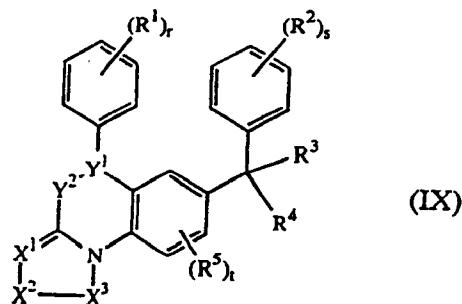
$He t^1$ はピリジニル；ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルよりそれぞれ独立して選ばれた1個もしくは2個の置換基で置換されたピリジニルである。

【0020】

WO00/39082号は、式(IX)

【0021】

【化15】



【0022】

のファルネシリタンパク質トランスフェラーゼ阻害性化合物またはそれらの製薬学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形の調製、配合および製薬学的特性に関し、式中、

$=X^1 - X^2 - X^3$ 一は式

$=N - CR^6 = CR^7 -$ (x-1)、

$=N - N = CR^6 -$ (x-2)、

$=N - NH - C (=O) -$ (x-3)、

$=N - N = N -$ (x-4)、

$=N - CR^6 = N -$ (x-5)、

$=CR^6 - CR^7 = CR^8 -$ (x-6)、

$=CR^6 - N = CR^7 -$ (x-7)、

$=CR^6 - NH - C (=O) -$ (x-8)、または

$=CR^6 - N = N -$ (x-9)

の三価基であり

(式中、それぞれの R^6 、 R^7 および R^8 は独立して水素、C₁₋₄ アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキルオキシ、アリールオキシ、C₁₋₄ アルキルオキシカルボニル、ヒドロキシC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルオキシC₁₋₄ アルキル、モノーもしくはジ (C₁₋₄ アルキル) アミノC₁₋₄ アルキル、シアノ、アミノ、チオ、C₁₋₄ アルキルチオ、アリールチオまたはアリールである)；

$>Y^1 - Y^2$ 一は式

$>CH - CHR^9 -$ (y-1)、

$>C = N -$ (y-2)、

$>CH - N R^9 -$ (y-3)、または

$>C = C R^9 -$ (y-4)

の三価基であり

(式中、それぞれの R^9 は独立して水素、ハロ、ハロカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシC₁₋₄ アルキル、シアノ、カルボキシル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルオキシ、C₁₋₄ アルキルオキシC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルオキシカルボニル、モノーもしくはジ (C₁₋₄ アルキル) アミノ、モノーもしくは

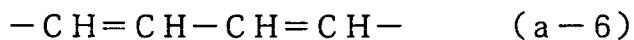
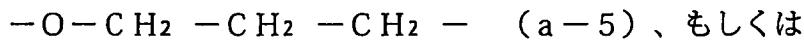
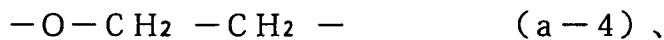
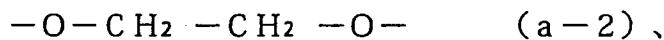
ジ (C₁₋₄ アルキル) アミノ C₁₋₄ アルキル、アリールである) ;

r および s はそれぞれ独立して 0、1、2、3、4 または 5 であり；

t は 0、1、2 または 3 であり；

それぞれの R¹ および R² は独立してヒドロキシ、ハロ、シアノ、C₁₋₆ アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、アミノ C₁₋₆ アルキルオキシ、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルオキシ、アリール、アリール C₁₋₆ アルキル、アリールオキシまたはアリール C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ C₁₋₆ アルキル、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノカルボニル、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルであり；または

フェニル環上で互いに隣接する 2 個の R¹ または R² 置換基は一緒になって式



の二価基を独立して形成してもよく；

R³ は水素、ハロ、C₁₋₆ アルキル、シアノ、ハロ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、シアノ C₁₋₆ アルキル、アミノ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルチオ C₁₋₆ アルキル、アミノカルボニル C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、アリール、アリール C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキル、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルであり；

または式

$-O-R^{10}$ (b-1) 、

$-S-R^{10}$ (b-2) 、

$-NR^{11}R^{12}$ (b-3)

の基であり

(式中、 R^{10} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、または式 $-Alk-O$ R^{13} もしくは $-Alk-NR^{14}R^{15}$ の基であり；

R^{11} は水素、 C_{1-6} アルキル、アリールまたはアリール C_{1-6} アルキルであり； R^{12} は水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、アリール C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、モノーもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、アリール C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、

C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニル、モノーもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル(ここで、アルキル部分は場合によりアリールまたは C_{1-3} アルキルオキシカルボニルより独立して選ばれた1個もしくはそれ以上の置換基により置換されてもよい)、アミノカルボニルカルボニル、モノーもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキルカルボニルまたは式 $-Alk-O$ R^{13} もしくは $-Alk-NR^{14}R^{15}$ の基であり；

ここで Alk は C_{1-6} アルカンジイルであり；

R^{13} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アリールまたはアリール C_{1-6} アルキルであり；

R^{14} は水素、 C_{1-6} アルキル、アリールまたはアリール C_{1-6} アルキルであり；

R^{15} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリールまたはアリール C_{1-6} アルキルである)；

R^4 は式

【0023】

【化 1 6】



【0024】

の基であり

(式中、R¹⁶は水素、ハロ、アリール、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、アミノ、モノーもしくはジ(C₁₋₄アルキル)アミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルS(O)C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルキルS(O)₂C₁₋₆アルキルであり；

R^{16} は式 (c-1) または (c-2) のイミダゾール環内の窒素原子の1個に結合してもよく、この場合に、窒素と結合した場合の R^{16} の意味は、水素、アリール、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル $S(O)C_{1-6}$ アルキルもしくは C_{1-6} アルキル $S(O)_{2-2}C_{1-6}$ アルキルに限定され；

R¹⁷は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、アリールC₁₋₆アルキル、トリフルオロメチルまたはジ(C₁₋₄アルキル)アミノスルホニルである)：

R^5 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシまたはハロであり；

アリールはフェニル、ナフタレンイルまたはハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルよりそれぞれ独立して選ばれた1個もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニルである。

[0025]

マンドレーク植物から抽出されるポドフィロトキシン(*podophyllotoxin*)は、小児科の白血病、肺の小細胞性癌腫、精巣腫瘍、ホジキン病、および大細胞リンパ腫を含む種々のヒト新生物に著しい治療活性を示す2種のグリコシドが開発された親化合物である。これらの誘導体は、化学名⁴¹ 1-デメチルエピポドフィロ

トキシン-9-[4,6-O-(R)-エチリデン-ベータ-D-グルコピラノシド]を有するエトポシド(etoposide) (VP-16) および化学名41-デメチルエピドフィロトキシン-9-[4,6-O-(R)-テニリデン-ベータ-D-グルコピラノシド]を有するテニポシド(teniposide) (VM-26) と呼ばれる。これらの化合物は、DNAトポイソメラーゼIIとの相互作用または遊離基の形成によるDNA鎖の切れ目の導入を含む類似した作用機序を有する。しかし、エトポシドおよびテニポシドの両方共に、ある種の毒性副作用、特に骨髄抑制を受ける。

【0026】

従って、腫瘍増殖に対する抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体の阻害効力を増加させそして患者への有害な毒性副作用の可能性を低下させるために抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体の低い投薬量の使用のための手段を提供する必要もある。

【0027】

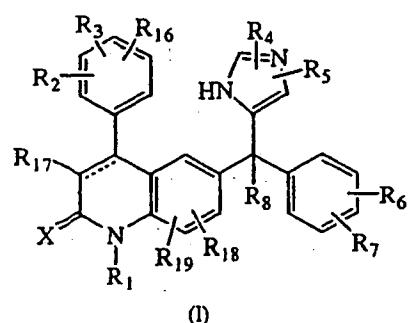
組み合わせ剤の個別の成分により示されるそれぞれの効果と比較して、腫瘍細胞増殖に対して有益な阻害効果を有する上記の形態の抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体とファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤との治療用組み合わせ剤を提供することが本発明の目的である。

【0028】

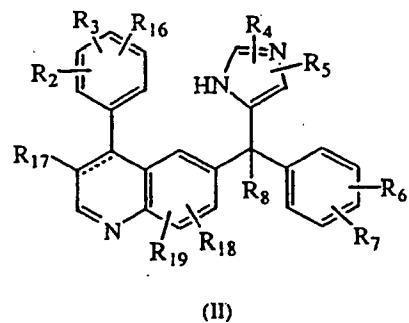
従って、本発明に従い、我々は抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体および上記の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)または(X)のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、特に、式(I)、(II)または(III)の化合物：

【0029】

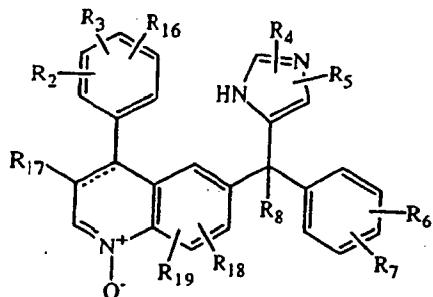
【化17】



(I)



(II)



(II)

[0030]

それらの製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩および立体化学的異性体形〔式中、

点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

R¹ は、水素、C₁₋₁₂アルキル、A r¹、A r² C₁₋₆ アルキル、キノリニルC₁₋₆ アルキル、ピリジルC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、モノーもしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノC₁₋₆ アルキル、アミノC₁₋₆ アルキル、

または式 $-A \perp k^1 - C (=O) - R^9$ 、 $-A \perp k^1 - S (O) - R^9$ もしくは
 $-A \perp k^1 - S (O) \perp - R^9$ の基であり

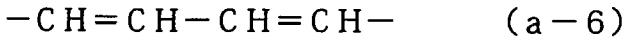
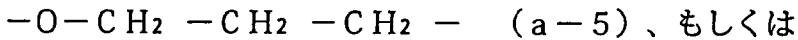
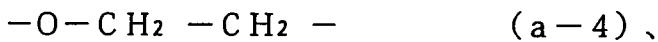
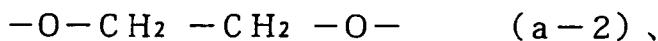
(式中 A は k^1 は C_{1-6} アルカンジルであり；

R^9 はヒドロキシル、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、アミノ、C₁₋₈ アルキルアミノまたはC₁₋₆ アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₈ アルキルアミノである)；

R^2 、 R^3 および R^{16} は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ

、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキルオキシ、アミノC₁₋₆ アルキルオキシ、モノもしくはジ(C₁₋₆ アルキル)アミノC₁₋₆ アルキルオキシ、Ar¹、Ar²C₁₋₆ アルキル、Ar²オキシ、Ar²C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂₋₆ アルケニル、4, 4-ジメチルオキサゾリルであり；または

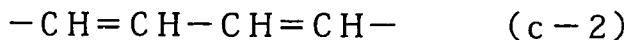
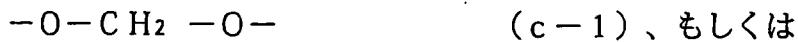
隣接する位置にある場合に、R² およびR³ は一緒になって式



の二価基を形成してもよく；

R⁴ およびR⁵ はそれぞれ独立して水素、ハロ、Ar¹、C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルS(O)C₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₆ アルキルS(O)₂C₁₋₆ アルキルであり；

R⁶ およびR⁷ はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、Ar²オキシ、トリハロメチル、C₁₋₆ アルキルチオ、ジ(C₁₋₆ アルキル)アミノであるか、または隣接する位置にある場合に、R⁶ およびR⁷ は一緒になって式



の二価基を形成してもよく；

R⁸ は水素、C₁₋₆ アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルカルボニルC₁₋₆ アルキル、シアノC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、カルボキシC₁₋₆ ア

ルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、アミノC₁₋₆ アルキル、モノーもしくはジ(C₁₋₆ アルキル)アミノC₁₋₆ アルキル、イミダゾリル、ハロC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、アミノカルボニルC₁₋₆ アルキル、または式

—O—R¹⁰ (b-1)、

—S—R¹⁰ (b-2)、

—N—R¹¹ R¹² (b-3)

の基であり

(式中、R¹⁰は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、A_{r¹}、A_{r²} C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、または式—A₁ k² —OR¹³もしくは—A₁ k² —NR¹⁴ R¹⁵の基であり；

R¹¹は水素、C₁₋₁₂ アルキル、A_{r¹} またはA_{r²} C₁₋₆ アルキルであり；

R¹²は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₁₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、A_{r¹}、A_{r²} C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニルC₁₋₆ アルキル、天然アミノ酸、A_{r¹} カルボニル、A_{r²} C₁₋₆ アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキルカルボニル、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ(C₁₋₆ アルキル)アミノC₁₋₆ アルキルカルボニル、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ、

または式—A₁ k² —OR¹³もしくは—A₁ k² —NR¹⁴ R¹⁵の基であり；

ここで、A₁ k² はC₁₋₆ アルカンジイルであり；

R¹³は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、A_{r¹} またはA_{r²} C₁₋₆ アルキルであり；

R¹⁴は水素、C₁₋₆ アルキル、A_{r¹} またはA_{r²} C₁₋₆ アルキルであり；

R¹⁵は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、A_{r¹} またはA_{r²} C₁₋₆ アルキルである)；

R¹⁷は水素、ハロ、シアノ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、A_{r¹} であり；

R¹⁸は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシまたはハロであり；

R^{19} は水素または C_{1-6} アルキルであり；

$A r^1$ はフェニルまたは C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルであり；そして

$A r^2$ はフェニルまたは C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルである]

の組み合わせ剤を提供する。

【0031】

上記の組み合わせ剤は、本明細書中の以下では本発明に従う組み合わせ剤と呼ばれる。これらの組み合わせ剤は相乗効果を提供し、これによりこれらは組み合わせ剤の個別の成分の効果から期待されるよりも大きい好ましい治療効果を示す。

【0032】

式 (I)、(II) および (III) において、 R^4 または R^5 もイミダゾール環中の窒素原子の一つに結合していてもよい。この場合に、窒素上の水素は R^4 または R^5 により置換されそして窒素に結合した場合の R^4 および R^5 の意味は、水素、 $A r^1$ 、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_2C_{1-6}$ アルキルに限定される。

【0033】

好ましくは、置換基 R^{18} はキノリノン部分の 5 または 7 位に位置し、そして置換基 R^{19} は、 R^{18} が 7 位にある場合に 8 位に位置する。

【0034】

重要な化合物は、 X が酸素である式 (I) のこれらの化合物である。

【0035】

別の重要な化合物は、二重結合を形成するように点線が結合を示す式 (I) のこれらの化合物である。

【0036】

重要な化合物の別のグループは、 R^1 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキ

ルオキシC₁₋₆ アルキル、ジ(C₁₋₆ アルキル)アミノC₁₋₆ アルキル、または式-A₁k¹-C(=O)-R⁹ の基〔式中、A₁k¹ がメチレンでありそしてR⁹ がC₁₋₆ アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₈ アルキルアミノである〕である式(I)のこれらの化合物である。

【0037】

さらに別のグループの重要な化合物は、R³ が水素またはハロであり；そしてR² がハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルキルオキシ、トリハロメトキシまたはヒドロキシC₁₋₆ アルキルオキシである式(I)のこれらの化合物である。

【0038】

重要な化合物のさらに別にグループは、R² およびR³ が隣接する位置にありそして一緒になって式(a-1)、(a-2)または(a-3)の二価基を形成する式(I)のこれらの化合物である。

【0039】

重要な化合物のさらに別にグループは、R⁵ が水素でありそしてR⁴ が水素またはC₁₋₆ アルキルである式(I)のこれらの化合物である。

【0040】

重要な化合物のさらに別にグループは、R⁷ が水素であり；そしてR⁶ がC₁₋₆ アルキルまたはハロ、好ましくはクロロ、特に4-クロロである式(I)のこれらの化合物である。

【0041】

化合物の特別のグループは、R⁸ が水素、ヒドロキシ、ハロC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、シアノC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、イミダゾリル、または式-NR¹¹R¹²の基〔式中、R¹¹ が水素またはC₁₋₁₂ アルキルでありそしてR¹² が水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキルカルボニル、または式-A₁k²-O-R¹³の基（式中、R¹³ が水素もしくはC₁₋₆ アルキルである）である〕である式(I)のこれらの化合物である。

【0042】

好ましい化合物は、R¹ が水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル、ジ(C₁₋₆ アルキル)アミノC₁₋₆ アルキル、または式-A₁k¹-C(=O)-R⁹ の基〔式中、A₁k¹ がメチレンでありそしてR⁹ がC₁₋₆ アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₈ アルキルアミノである〕であり；R² がハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルキルオキシ、トリハロメトキシ、ヒドロキシC₁₋₆ アルキルオキシまたはA₁r¹ であり；R³ が水素であり；R⁴ がイミダゾールの3位にある窒素に結合したメチルであり；R⁵ が水素であり；R⁶ がクロロであり；R⁷ が水素であり；R⁸ が水素、ヒドロキシ、ハロC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、シアノC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルC₁₋₆ アルキル、イミダゾリル、または式-NR¹¹R¹²の基〔式中、R¹¹が水素またはC₁₋₁₂アルキルでありそしてR¹²が水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキルカルボニル、または式-A₁k²-O-R¹³の基（式中、R¹³がC₁₋₆ アルキルである）である〕であり；R¹⁷が水素でありそしてR¹⁸が水素であるこれらの化合物である。

【0043】

最も好ましい化合物は、

4-(3-クロロフェニル)-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

6-[アミノ(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イルメチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-エトキシフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

6-[(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-エトキシフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン・一塩酸塩一水和物、

6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-エトキシフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

6-アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1-メチル-4-(3-プロピルフェニル)-2(1H)-キノリノン；それらの立体異性体形または製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩、および

(+)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン(WO 97/21701号の実験の部の表1中の化合物75)；またはその製薬学的に許容できる酸付加塩である。後者の化合物が特に好ましい。

【0044】

本発明のさらに好ましい態様には、下記の制限の1項またはそれ以上が適用された式(I X)の化合物が含まれる：

- $= X^1 - X^2 - X^3$ が、式(x-1)、(x-2)、(x-3)、(x-4)または(x-9) [式中、それぞれのR⁶が独立して水素、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルオキシカルボニル、アミノまたはアリールでありそしてR⁷が水素である]の三価基であり；
- $> Y^1 - Y^2 -$ が式(y-1)、(y-2)、(y-3)または(y-4) [式中、それぞれのR⁹が独立して水素、ハロ、カルボキシル、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルキルオキシカルボニルである]の三価基であり；
- rが0、1または2であり；
- sが0または1であり；
- tが0であり；
- R¹がハロ、C₁₋₆アルキルであるかまたはフェニル環上で互いにオルト位にある2個のR¹置換基が一緒になって式(a-1)の二価基を独立して形成してもよく；
- R²がハロであり；

- R^3 がハロまたは式 (b-1) もしくは (b-3) の基であり [式中、
 R^{10} が水素または式 $-A_{1k}-OR^{13}$ の基であり、
 R^{11} が水素であり；
 R^{12} が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシまたはモノーもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキルカルボニルであり；
 A_{1k} が C_{1-6} アルカンジオールでありそして R^{13} が水素である] ；
- R^4 が式 (c-1) または (c-2) の基であり [式中、
 R^{16} が水素、 ハロまたはモノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノであり；
 R^{17} が水素または C_{1-6} アルキルである] ；
- アリールがフェニルである。

【0045】

化合物の特別のグループは、 $=X^1-X^2-X^3$ が、 式 (x-1)、 (x-2)、 (x-3)、 (x-4) または (x-9) の三価基であり、 $>Y^1-Y^2$ が式 (y-2)、 (y-3) または (y-4) の三価基であり、 r が 0 または 1 であり、 s が 1 であり、 t が 0 であり、 R^1 がハロ、 C_{1-4} アルキルであるかまたは式 (a-1) の二価基を形成し、 R^2 がハロまたは C_{1-4} アルキルであり、 R^3 が水素または式 (b-1) もしくは (b-3) の基であり、 R^4 が式 (c-1) または (c-2) の基であり、 R^6 が水素、 C_{1-4} アルキルまたはフェニルであり、 R^7 が水素であり、 R^9 が水素または C_{1-4} アルキルであり、 R^{10} が水素または $-A_{1k}-OR^{13}$ であり、 R^{11} が水素でありそして R^{12} が水素または C_{1-6} アルキルカルボニルでありそして R^{13} が水素である、 式 (IX) のこれらの化合物よりなる。

【0046】

好みしい化合物は、 $=X^1-X^2-X^3$ が式 (x-1) または (x-4) の三価基であり、 $>Y^1-Y^2$ が式 (y-4) の三価基であり、 r が 0 または 1 であり、 s が 1 であり、 t が 0 であり、 R^1 がハロ、 好ましくはクロロそして最も好みしくは 3-クロロであり、 R^2 がハロ、 好ましくは 4-クロロまたは 4-フル

オロであり、R³ が水素または式 (b-1) もしくは (b-3) の基であり、R⁴ が式 (c-1) または (c-2) の基であり、R⁶ が水素であり、R⁷ が水素であり、R⁹ が水素であり、R¹⁰ が水素であり、R¹¹ が水素でありそしてR¹² が水素である、式 (IX) のこれらの化合物である。

【0047】

別の好ましい化合物は、=X¹ - X² - X³ が式 (x-2) 、(x-3) または (x-4) の三価基であり、>Y¹ - Y² が式 (y-2) 、(y-3) または (y-4) の三価基であり、r およびs が1 であり、t が0 であり、R¹ がハロ、好ましくはクロロ、そして最も好ましくは3-クロロであるかまたはR¹ がC₁₋₄ アルキル、好ましくは3-メチルであり、R² がハロ、好ましくはクロロ、最も好ましくは4-クロロであり、R³ が式 (b-1) または (b-3) の基であり、R⁴ が式 (c-2) の基であり、R⁶ がC₁₋₄ アルキルであり、R⁹ が水素であり、R¹⁰ およびR¹¹ が水素でありそしてR¹² が水素またはヒドロキシである式 (IX) のこれらの化合物である。

【0048】

式 (IX) の最も好ましい化合物は、

7- [(4-フルオロフェニル) (1H-イミダゾール-1-イル) メチル] - 5-フェニルイミダゾ [1, 2-a] キノリン；

α - (4-クロロフェニル) - α - (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) - 5-フェニルイミダゾ [1, 2-a] キノリン-7-メタノール；

5- (3-クロロフェニル) - α - (4-クロロフェニル) - α - (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) -イミダゾ [1, 2-a] キノリン-7-メタノール；

5- (3-クロロフェニル) - α - (4-クロロフェニル) - α - (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] キノリン-7-メタノアミン；

5- (3-クロロフェニル) - α - (4-クロロフェニル) - α - (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-7-メタノアミン；

5-(3-クロロフェニル)- α -(4-クロロフェニル)-1-メチル- α -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]キノリン-7-メタノール;

5-(3-クロロフェニル)- α -(4-クロロフェニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタンアミン;

5-(3-クロロフェニル)- α -(4-クロロフェニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタノール;

5-(3-クロロフェニル)- α -(4-クロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ- α -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタノール;

5-(3-クロロフェニル)- α -(4-クロロフェニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタンアミン;

5-(3-クロロフェニル)- α -(4-クロロフェニル)-N-ヒドロキシ- α -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラヒドロ[1, 5-a]キノリン-7-メタンアミン;

α -(4-クロロフェニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(3-メチルフェニル)テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタンアミン; それらの製薬学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形である。

【0049】

5-(3-クロロフェニル)- α -(4-クロロフェニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタンアミン、殊には(-)鏡像異性体、およびその製薬学的に許容できる酸付加塩が特に好ましい。

【0050】

上記の定義および以下に使用されるところのハロは、フルオロ、クロロ、ブロ

モおよびヨードを定義する。C₁₋₆ アルキルは、炭素原子1～6個を有する直鎖および分枝鎖状飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを定義する。C₁₋₈ アルキルは、C₁₋₆ アルキルで定義された直鎖および分枝鎖状飽和炭化水素基ならびに炭素原子7または8個を含有するこれらの高級同族体、例えばヘプチルまたはオクチルを包含する。C₁₋₁₂ アルキルは、この場合も同様にC₁₋₈ アルキルおよび炭素原子9～12個を含有するこれらの高級同族体、例えばノニル、デシウル、ウンデシル、ドデシルを包含する。C₁₋₁₆ アルキルは、この場合も同様にC₁₋₁₂ アルキルおよび炭素原子13～16個を含有するこれらの高級同族体、例えばトリデシル、テトラデシル、ペンタデシルおよびヘキサデシルを包含する。C₂₋₆ アルケニルは、1個の二重結合を含有しつつ炭素原子2～6個を有する直鎖および分枝鎖状炭化水素基、例えばエテニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニルなどを定義する。C₁₋₆ アルカンジイルは、炭素原子1～6個を有する二価の直鎖および分枝鎖状飽和炭化水素基、例えばメチレン、1,2-エタンジイル、1,3-プロパンジイル、1,4-ブタンジイル、1,5-ペンタンジイル、1,6-ヘキサンジイルおよびこれらの分枝鎖状異性体を定義する。用語「C (=O)」はカルボニル基を指し、「S (O)」はスルホキシドそして「S (O)₂」はスルホンを指す。用語「天然アミノ酸」は、アミノ酸のカルボキシル基と分子の残部のアミノ基との間で水分子を失って形成された共有アミド結合を介して結合された天然アミノ酸を指す。天然アミノ酸の例は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リシン、アルギニン、ヒスチジンである。

【0051】

本明細書中に上記の製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)または(X)の化合物を形成できる治療活性の非毒性酸および非毒性塩基付加塩の形態を含んでなることを意味する。塩基的特性を有する式(I)、(II)

)、(I I I)、(I V)、(V)、(VI)、(V I I)、(V I I I)または(I X)の化合物は、適當な酸を用いて該塩基形を処理してそれらの製薬学的に許容できる酸付加塩に転化できる。適當な酸は、例えば無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの酸、または有機酸、例えば酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シユウ酸、マロン酸、コハク酸(すなわちブタン二酸)、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモン酸(pamoic acid)などの酸を含んでなる。

【0052】

酸性の特性を有する式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(VI)、(V I I)、(V I I I)または(I X)の化合物は、適當な有機または無機の塩基を用いて該酸形を処理してそれらの製薬学的に許容できる塩基付加塩に転化してもよい。適當な塩基塩形は、例えばアンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩など、有機塩基との塩、例えばベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、ヒドラバミン塩、およびアミノ酸、例えばアルギニン、リシンなどとの塩を含んでなる。

【0053】

酸または塩基付加塩という用語は、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(VI)、(V I I)、(V I I I)または(I X)の化合物が形成できる水和物および溶剤付加形も含んでなる。このような形の例は、例えば水和物、アルコール和物などである。

【0054】

本明細書中で以上に使用されたところの式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(VI)、(V I I)、(V I I I)または(I X)の化合物の立体化学的異性体形という用語は、結合の同一の連鎖により結合された同一の原子から構成されているが、しかし式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(VI)、(V I I)、(V I I I)または(I X)の化合物が有し

てもよい交換不可能な種々の三次元構造を有するすべての可能な化合物を定義する。別途に記載または指示しない限り、化合物の化学的名称は、該化合物が有するであろうすべての可能な立体化学的異性体形の混合物を包含する。該混合物は、該化合物の基本分子構造のすべてのジアステレオマーおよび/または鏡像異性体を含んでもよい。純粋の形またはたがいの混合状態の両方である式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)または(X)の化合物のすべての立体化学的異性体形は、本発明の範囲内に包含されると意図される。

【0055】

式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)または(X)の化合物の一部は、これらの互変異性体形で存在してもよい。このような形は、上記の式中に明白には示されてはいないが、本発明の範囲内に含まれると意図される。

【0056】

本明細書中で以後使用される場合には常に用語「式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)または(X)の化合物」は、製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩およびすべての立体異性体形も含むと意図される。

【0057】

本発明に従う使用のために好ましい抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体には、上記のエトポシドおよびテニポシドが含まれる。エトポシドは、例えばブリストルーマイヤーズ・スキップ(Bristol-Myers Squibb)から商品名ベペシド(Vepesid)として商業的に入手でき、そして例えば欧州特許明細書第111058号に記載のようにしてまたはこれに類似する方法により調製してもよい。テニポシドは、例えばブリストルーマイヤーズ・スキップから商品名ブモン(Vumon)として商業的に入手でき、そして例えばPCT特許明細書93/02094号に記載のようにしてまたはこれに類似する方法により調製してもよい。その他の抗腫瘍性ポドフォロトキシン誘導体は、慣用の方法、例えばエトポシドおよびテニポシドに関する以上に記載の方法と類似の方法により調製してもよい。

【0058】

本発明は、例えば腫瘍細胞の増殖を阻害するための医学的治療に使用するための本発明に従う組み合わせ剤にも関する。

【0059】

本発明は、腫瘍細胞の増殖を阻害するための製薬学的組成物の調製のための本発明に従う組み合わせ剤の使用にも関する。

【0060】

本発明は、本発明に従う組み合わせ剤の有効量を患者に投薬することを含んでなるヒト患者内の腫瘍細胞の増殖を阻害する方法にも関する。

【0061】

本発明は、さらに、本発明に従う組み合わせ剤の有効量を投薬することによる、形質転換した細胞を含む細胞の異常な増殖を阻害するための方法を提供する。細胞の異常な増殖とは、正常な調節機序から独立した細胞増殖を呼ぶ（例えば接觸阻害の欠失）。これは、（1）活性化された *r a s* 癌遺伝子を発現する腫瘍細胞（腫瘍）、（2）*r a s* タンパク質が他の遺伝子の腫瘍形成性突然変異の結果として活性化されている腫瘍細胞、（3）異常な *r a s* 活性化が起きる他の増殖性疾患の良性および悪性細胞、の異常な増殖を含む。さらに、*r a s* 癌遺伝子は、腫瘍細胞増殖への直接効果によるだけでなく、間接的に、すなわち腫瘍誘発性血管新生も促進することにより体内腫瘍の増殖に寄与することが文献中に示唆されている (Rak J. et al., *Cancer Research*, 55, 4575-4580, 1995)。従って、薬理学的ターゲティング突然変異体 *r a s* 癌遺伝子は、腫瘍誘発性血管新生を阻害することにより、部分的に生体内の充実性腫瘍増殖を抑制できると考えられる。

【0062】

本発明は、本発明に従う組み合わせ剤の有効量を、かかる治療を必要とする患者、例えば哺乳動物（そしてさらに特定するとヒト）に投薬することにより腫瘍増殖を阻害する方法も提供する。特には、本発明は、本発明に従う組み合わせ剤の有効量の投薬による活性化 *r a s* 癌遺伝子を発現する腫瘍の増殖阻害のための方法を提供する。阻害されるであろう腫瘍の例は、これらに限定はされないが、肺癌（例えば腺癌腫および非小細胞性肺癌を含む）、胰癌（例えば外分泌胰癌腫

のような肺癌腫）、結腸癌（例えば結腸腺癌および結腸腺腫のような結腸直腸癌腫）、リンパ球系統の造血腫瘍（例えば急性リンパ球白血病、B細胞リンパ腫、バーキット（Burkitt）リンパ腫）、骨髓性白血病（例えば急性骨髓性白血病（AML）、甲状腺小胞癌、骨髓形成異常症候群（MDS）、間葉起源の腫瘍（例えば纖維肉腫および横紋筋腫）、黒色腫、奇形癌腫、神経芽腫、神経膠腫、皮膚の良性腫瘍（例えば角化棘細胞腫）、乳癌腫（例えば進行した乳癌）、腎癌腫、卵巣癌腫、膀胱癌腫および表皮癌腫である。

【0063】

本発明は、良性および悪性の両方の増殖性疾患を阻害するための方法も提供し、ここでrasタンパク質は、遺伝子内の腫瘍形成性突然変異の結果として異常に活性化され、すなわちras遺伝子自体は腫瘍形成性の形への腫瘍形成性突然変異への変異により活性化されず、ここで該阻害は、このような治療が必要な患者に対して、本発明に従う組み合わせ剤の有効量の投薬により達成される。例えば、良性増殖性障害神経纖維腫、またはチロシンキナーゼ癌遺伝子の突然変異または過剰発現のためにrasが活性化された腫瘍は、本発明に従う組み合わせ剤により阻害されるであろう。

【0064】

抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体およびファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、同時に（例えば別にまたは単一の組成物として）またはどのような順序で連続して投薬してもよい。後者の場合、2種の化合物は、有利なまたは相乗的な効果が達成されることを確実にするために十分な期間内および量および様式で投薬されうる。組み合わせ剤のそれぞれの成分のために好ましい投薬の方法および順序およびそれぞれの投薬量およびレジメンは、投薬される特定の抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体およびファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、これらの投薬経路、治療されている特定の腫瘍および治療されている特定の宿主に依存することが認められる。最適の投薬の方法および順序および投薬量およびレジメンは、慣用の方法を用いそして本明細書中に記載の情報を参考として当該技術分野の熟練者により容易に決定できる。

【0065】

ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、好ましくは0.0001mg/kg (体重) ~ 100mg/kg (体重)、そして特には0.001mg/kg (体重) ~ 10mg/kg (体重) の有効量を投薬される。さらに特定すると、成人患者に対しては、投薬量は、便利には50~500mgを一日二回、好ましくは100~400mgを一日二回および特には300mgを一日二回の範囲内である。

【0066】

抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体は、体表面積の平方メートルあたり30~300mg (mg/m²)、例えば50~250mg/m² の投薬量、特にエトポシドシンについては約35~100mg/m²、そしてテニポシドについては約50~250mg/m² の投薬量を治療のコースあたりに有利に投薬される。これらの投薬量は、治療のコースあたりに例えば一回、二回またはそれ以上で投薬してもよく、これらは例えば7、14、21または28日毎で反復してもよい。

【0067】

上記の範囲内の抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体の投薬量と共に、7、14、21または28日間、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を100または200mgを一日二回の投薬量で投薬することが特に好ましい。

【0068】

これらの有用な薬理学的特性を考慮して、本発明に従う組み合わせ剤の成分、すなわち抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体とファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤とは、投薬のために種々の製薬学的形態に処方してもよい。成分は、個別の製薬学的組成物内に別々にでも、または両方の成分を含む単一の製薬学的組成物内に処方してもよい。ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤は、当該技術分野で公知の方法によりそして特には本明細書中に記載および引用することによって編入される公開特許明細書中に記載の方法に従って調製および製薬学的組成物に処方できる。式(I)、(II)および(III)の化合物について、適合する例はWO97/21701号中に見いだされる。式(IV)、(V)および(VI)の化合物は、WO97/16443号中に記載の方法を用いて

調製および処方でき、式(VII)および(VIII)の化合物は、WO98/40383号およびWO98/49157号に記載の方法に従い、そして式(IX)の化合物はWO00/39082号に記載の方法に従ってそれぞれ調製および処方できる。

【0069】

従って、本発明は抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体および式(I)のフルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を1種またはそれ以上の製薬学的キャリヤーと一緒に含んでなる製薬学的組成物にも関する。本発明による使用のために製薬学的組成物を調製するために、有効成分として特定の化合物の治療的に有効な量を、塩基または酸付加塩形で、製薬学的に許容できるキャリヤーとの緊密な混合物中で組み合わせし、このキャリヤーは投薬のために望ましい製剤の形態に応じて多種多様な形態を取ってもよい。これらの製薬学的組成物は、望ましくは、経口、直腸、経皮投薬のため、または非経口注入によるために適する単位投薬剤形態である。例えば、経口投薬形態の組成物を調製する場合に、あらゆる通常の製薬学的媒体、例えば経口液剤、例えば懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤および溶液剤の場合には水、グリコール、油類、アルコールなど、または散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合には固体キャリヤー、例えばデンプン、糖類、カオリン、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを用いてもよい。これらの投薬を容易にするためには、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口の投薬単位形態であり、この場合に固体製薬学的キャリヤーが明らかに用いられる。非経口組成物のためには、キャリヤーは、例えば溶解性を促進するために他の成分を含んでもよいけれども、通常少なくとも大部分は滅菌水を含んでなることができる。例えば注入可能な溶液剤は、キャリヤーが生理食塩水、グルコース溶液または生理食塩水とグルコース溶液との混合物を含んでなるように調製してもよい。注入可能な懸濁剤は、適当な液状キャリヤー、懸濁化剤等を用いて調製してもよい。経皮投薬に適する組成物の場合には、キャリヤーは場合により浸透促進剤および/または適当な保湿剤を、場合により少量の適当な性質の添加剤と組み合わせて含んでなり、これらの添加剤は皮膚に対しても顕著な有害効果も起こさないものである。該添加剤は、皮膚に対する投薬を容易にできても、および/または所望の組成物を

調製するために役立ってもよい。これらの組成物は、種々の方法、例えば経皮貼付剤、例えばスポット-オン(spot-on) または軟剤(ointment)として投薬してもよい。

【0070】

投薬の容易さおよび投薬量の均一性のために、上記の製薬学的組成物を投薬単位形態に処方すると特に有利である。本明細書中の詳細な説明および請求の範囲中に使用される投薬単位形態は、単位投薬として適する物理的に分離された単位を指し、それぞれの単位は、所要の製薬学的キャリヤーと連携して所望の治療効果を生じるように算出された有効成分の事前に決定された量を含む。このような投薬単位形態の例は、錠剤（割線つきもしくはコーティング錠剤を包含する）、カプセル剤、丸剤、散剤包、カシェ剤、注入可能な液剤または懸濁剤、小さじ一杯量および大さじ一杯量など、および分離されたこれらの複合物である。

【0071】

治療の過程を通じて適当な間隔で2、3、4回またはそれ以上の分割投薬量での本組み合わせ剤のそれぞれの成分の所要投薬量を投薬することが適当であろう。該分割投薬量は、単位投薬形あたりのそれぞれの有効成分を、例えばそれぞれの場合に独立して0.01～500mg、例えば0.1～200mgおよび特に1～100mgを含む単位投薬形態として処方してもよい。

腫瘍増殖の阻害のための組み合わせ剤の実験的試験

本発明による組み合わせ剤は、文献、例えばリウラ(Liu M. et al, Cancer Research, Vol. 58, No. 21, 1 November 1998, 4947-4956ページ)に記載のHTB 177肺癌腫およびモアサーら(Moasser M. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, 1369-1374ページ, February 1998)に記載の抗有糸分裂アッセイに記載の慣用のアッセイを用いて腫瘍増殖阻害におけるこれらの効力に関して試験してもよい。本発明に従う組み合わせ剤の抗腫瘍効果および組み合わせ剤の可能な相乗効果を決定するためのその他の生体外および生体内モデルは、WO 98/54966号およびWO 98/32114号中に記載されている。臨床における組み合わせ剤治療のための効力および可能な相乗効果を決定するための臨床モデルは、一般的に、「癌：腫瘍学の原理および実際」(Cancer: Principles and Prac

tice of Oncology, 第5版、Vincent T DeVita, Jr, Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg, Lippincott-Raven 編集、Philadelphia, 1997)、特に第17章、342-346ページ中に記載されている。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/02167
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/47 A61K31/70 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, CANCERLIT, EMBASE, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 32114 A (SCHERING CORP) 1 July 1999 (1999-07-01) claims 1-10	1-14
Y	WO 00 01382 A (MERCK & CO., INC) 13 January 2000 (2000-01-13) page 83, line 23 -page 90, line 21 page 90, line 18	1-14
Y	WO 97 21701 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ;VENET MARC GASTON (FR); ANGIBAUD PATRICK) 19 June 1997 (1997-06-19) abstract	1-14
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"I" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the International search 1 November 2001		Date of mailing of the International search report 20/11/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Leherte, C

Form PCT/ISA/270 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/EP 01/02167

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SCHELLENS J H M ET AL: "PHASE I AND PHARMACOLOGIC STUDY WITH THE NOVEL FARNESYLTRANSFERASE INHIBITOR (FTI) R15777" SHIPBUILDING AND SHIPPING RECORD, IP INDUSTRIAL PRESS LTD. LONDON, GB, vol. 40, March 1999 (1999-03), page 724 XP000952727 page 724	1-14
Y	WO 97 16443 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ;ANGIBAUD PATRICK RENE (FR); SANZ GERARD) 9 May 1997 (1997-05-09) cited in the application abstract; claims	1-14
Y	WO 98 49157 A (FREYNE EDDY JEAN EDGARD ;JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); ANGIBAUD P) 5 November 1998 (1998-11-05) cited in the application abstract; claims	1-14
Y	WO 98 40383 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ;ANGIBAUD PATRICK RENE (FR); LIGNY YANNIC) 17 September 1998 (1998-09-17) cited in the application abstract; claims	1-14
Y,P	WO 00 39082 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ;ANGIBAUD PATRICK RENE (FR); VENET MARC G) 6 July 2000 (2000-07-06) cited in the application abstract; claims	1-14
Y	WO 99 65494 A (EMBREY MARK W ;HOFFMAN JACOB M (US); MERCK & CO INC (US); PERLOW D) 23 December 1999 (1999-12-23) abstract page 73, line 27 -page 74, line 28	1-14

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-14

Present claims 1-14 relate to an extremely large number of possible combinations. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the combinations claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the farnesyl transferase inhibitors and anti-tumor podophyllotoxin derivatives in claims 5, 6, 8 and 9, with due regard to the general idea underlying the application.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/02167

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9932114	A 01-07-1999	AU 1907299 A		12-07-1999
		BR 9814419 A		10-10-2000
		CN 1284875 T		21-02-2001
		EP 1041985 A1		11-10-2000
		NO 20003229 A		22-08-2000
		WO 9932114 A1		01-07-1999
		ZA 9811734 A		21-06-1999
WO 0001382	A 13-01-2000	AU 4726799 A		24-01-2000
		EP 1091736 A1		18-04-2001
		WO 0001382 A1		13-01-2000
WO 9721701	A 19-06-1997	AU 711142 B2		07-10-1999
		AU 7294896 A		03-07-1997
		BG 62615 B1		31-03-2000
		BG 102458 A		30-06-1999
		BR 9610745 A		13-07-1999
		CN 1203598 A		30-12-1998
		CZ 9801573 A3		14-10-1998
		EA 980443 A1		29-10-1998
		EE 9800146 A		15-10-1998
		WO 9721701 A1		19-06-1997
		EP 0865440 A1		23-09-1998
		HR 960576 A1		28-02-1998
		HU 9900185 A2		28-04-1999
		JP 10511405 T		04-11-1998
		KR 272676 B1		15-11-2000
		NO 980927 A		08-06-1998
		NZ 320244 A		29-06-1999
		PL 325962 A1		17-08-1998
		SK 70498 A3		07-10-1998
		TR 9800825 T2		21-08-1998
		US 6037350 A		14-03-2000
		US 6169096 B1		02-01-2001
WO 9716443	A 09-05-1997	AU 712435 B2		04-11-1999
		AU 7493396 A		22-05-1997
		CN 1200732 A		02-12-1998
		CZ 9801272 A3		16-12-1998
		EA 980395 A1		29-10-1998
		WO 9716443 A1		09-05-1997
		EP 1106610 A1		13-06-2001
		EP 1019395 A1		19-07-2000
		HU 9802424 A2		28-10-1999
		JP 11514635 T		14-12-1999
		NO 980928 A		29-04-1998
		NZ 321576 A		28-05-1999
		PL 328230 A1		18-01-1999
		SK 55698 A3		11-02-1999
		TR 9800720 T2		21-09-1998
		US 5968952 A		19-10-1999
WO 9849157	A 05-11-1998	AU 738628 B2		20-09-2001
		AU 7646098 A		24-11-1998
		BR 9809398 A		13-06-2000
		CN 1252800 T		10-05-2000
		WO 9849157 A1		05-11-1998
		EP 0977750 A1		09-02-2000

From PCT/AS/N/210 (patent family entries) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/02167

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9849157	A	HU NO PL SK TR US	0001122 A2 995169 A 336468 A1 146199 A3 9902606 T2 6177432 B1	28-04-2001 27-12-1999 19-06-2000 12-06-2000 21-07-2000 23-01-2001
WO 9840383	A 17-09-1998	AU BR CN WO EP HU JP NO PL SK TR US	7031898 A 9808843 A 1249753 T 9840383 A1 0970079 A1 0001498 A2 2001515487 T 994268 A 335518 A1 121799 A3 9902203 T2 6187786 B1	29-09-1998 04-07-2000 05-04-2000 17-09-1998 12-01-2000 28-11-2000 18-09-2001 08-11-1999 25-04-2000 16-05-2000 21-12-1999 13-02-2001
WO 0039082	A 06-07-2000	AU BR WO EP NO	2795300 A 9916827 A 0039082 A2 1140935 A2 20013088 A	31-07-2000 16-10-2001 06-07-2000 10-10-2001 21-06-2001
WO 9965494	A 23-12-1999	AU EP WO US	4562799 A 1087770 A1 9965494 A1 6172076 B1	05-01-2000 04-04-2001 23-12-1999 09-01-2001

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

page 2 of 2

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テ-マコード (参考)
A 61 P 43/00	1 1 1	A 61 P 43/00	1 1 1
	1 2 1		1 2 1
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF , BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, G M, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ , UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, B Z, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK , DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, J P, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR , LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, R O, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ , TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW			
F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZC022 ZC202 ZC752 4C086 AA01 AA02 BC38 CB05 EA11 GA07 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC02 ZC20 ZC75			